

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 05 391.3  
**Anmeldetag:** 11. Februar 2003  
**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE  
**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung von Pyridin-  
substituierten Aminoketal-Derivaten  
**IPC:** C 07 D 213/36

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

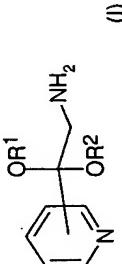
München, den 28. August 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

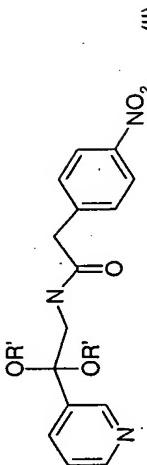
A handwritten signature in black ink, appearing to read "Stremme".

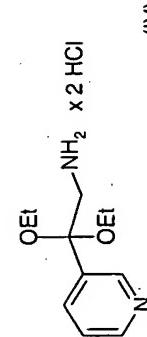
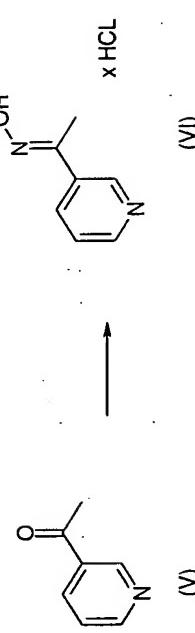
Stremme

Derivate des Pyridinoimidazols der Formel (III) wurden wiederum zur Herstellung von neuartigen Makrolidantibiotika, wie z. B. Telithromycin (US 5,635,485) verwendet.

#### Verfahren zur Herstellung von Pyridin-substituierten Aminoketal-Derivaten

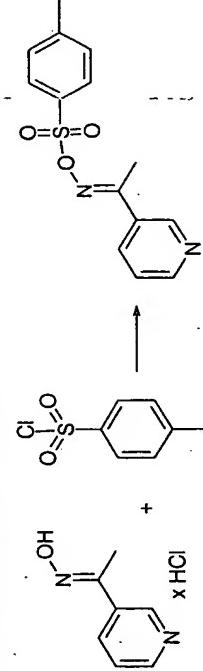
- 5 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Pyridiny-substituierten Dialkoxyaminoethan-Derivaten der Formel (I) und von Zwischenprodukten in dem erfindungsgemäßen Verfahren.
- 10 
- 15 Die Verbindungen der Formel (I) sind Zwischenprodukte bei der Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen. So ist z. B. im US Patent 5,792,871 die Synthese von Derivaten einer Verbindung der Formel (I) beschrieben, in der der Pyridin-Rest in 3-Position substituiert ist und R' (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeutet. Ausgehend von diesen Derivaten sind laut US 5,792,871 Verbindungen der Formel (II) zugänglich.

- 20 Weiterhin werden Verbindungen der Formel (II) als Baustein zur Herstellung von Pyridinoimidazolderivaten der Formel (III) eingesetzt (J. Am. Soc., 1938, 753-755),
- 25 

- 5 Bekannte Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) beruhen auf der Einwirkung von Alkalkalikoholaten auf p-Toluolsulfonsäureester von Ketoximen in alkoholischer Lösung, beispielsweise treten Aminoketalderivate der Formel (I) als Zwischenstufe bei der Darstellung von cyclischer Aminoketone auf (F. Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen (Neber-Umlagerung), Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II (1957), S. 903-905).
- 10 Die Darstellung von 1-(Pyridinyl)-1,1-dialkoxy-2-aminoethan-Derivaten der Formel (I) ist am Beispiel des 1-(3-Pyridinyl)-1,1-diethoxy-2-aminoethan-Dihydrochlorids der Formel (IV) im US-Patent 5,792,871 durch das folgende dreistufige Verfahren beschrieben:
- 15 
- 20 Danach wird zunächst 3-Acetylpyridin der Formel (V) mit Hydroxylammoniumchlorid in Methanol oxidiert. Das resultierende 3-Acetylpyridinoxim der Formel (VI) wird durch einen Lösemittelwechsel in Pyridin überführt und durch mehrere Destillationsvorgänge sowie durch Zugabe von frischem Pyridin getrocknet (Wassergehalt < 5 mal %).
- 25 

wobei R'' = H, SH ist.

Alternativ wird die Oximierung direkt in Pyridin durchgeführt und auf die gleiche Weise getrocknet. Die erhaltene Mischung aus dem Hydrochlorid von 3-Acetylpyridinoxim der Formel (VI) und Pyridin wird anschließend mit Tosylchlorid der Formel (VII) zum 3-Acetylpyridintosyloxim der Formel (VIII) umgesetzt, mit Wasser aus der Mischung ausgefiltert und isoliert.

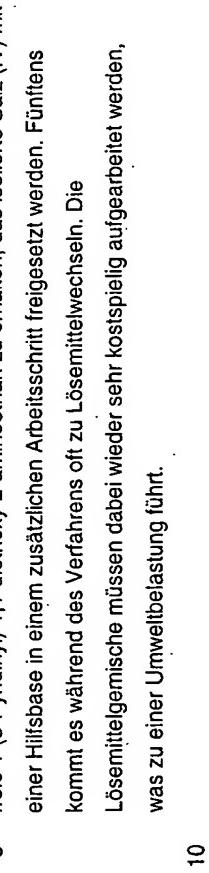


- 10 Das erhaltene Tosyloxim der Formel (VIII) wird anschließend mit Kaliummethanolat in Ethanol in einer Neber-Umlagerung zum Aminoketal umgesetzt. Das dabei anfallende p-Toluolsulfonsäure-Kaliumsalz wird nach Verdünnen mit Methyl-tert.-butylether filtrert und die filtrierte Lösung mit Hydrogenchlorid in Ether gelöst versetzt. Dadurch fällt das 1-(3-Pyridiny)-1,1-diethoxy-2-aminoethan-Dihydrochlorid der Formel (IV) als orangefarbener Feststoff aus.

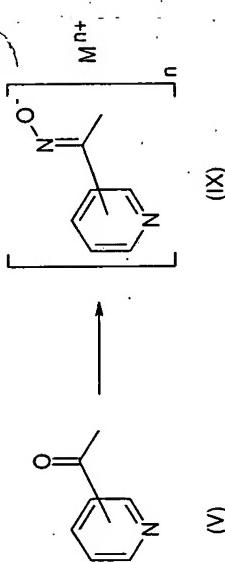
- 15 Die Reinheit des isolierten Produktes konnte laut US 5,792,871 aufgrund der unbekannten Verunreinigungen nur anhand von  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten auf >95 % abgeschätzt werden. Für die weitere Umsetzung wird das Aminoketal-Dihydrochlorids (IV) in Wasser suspendiert und mit Natronlauge versetzt, um das Aminoketal als freie Base darzustellen, die für die weitere Kupplungsreaktion benötigt wird.

- 20 Das vorbeschriebene Verfahren besitzt für die Umsetzung in den industriellen Maßstab einige Nachteile: Erstens müssen die erhaltenen Zwischenstufen jeweils durch Destillationsvorgänge getrocknet werden. Zweitens zerstört sich die Zwischenstufe 3-Acetylpyridintosyloxim der Formel (VIII) bei längerer Lagerung oberhalb der Raumtemperatur sehr leicht unter Freisetzung großer Energiemengen (Zersetzungsentnergie für 3-Acetylpyridintosyloxim ca. 1000 J/g, siehe auch Warnhinweis in Bezug auf die Lagerung eines Toluolsulfonsäureketoximesters in F.

Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen (Neber-Umlagerung), Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II (1957), S. 903-905. Drittens ist das so hergestellte 1-(3-Pyridiny)-1,1-diethoxy-2-aminoethan-Dihydrochlorid (IV) durch Nebenprodukte verunreinigt, was durch die starke Färbung bestätigt wird. Vierens muss, um das freie 1-(3-Pyridiny)-1,1-diethoxy-2-aminoethan zu erhalten, das isolierte Salz (IV) mit einer Hilfsbase in einem zusätzlichen Arbeitsschritt freigesetzt werden. Fünftens kommt es während des Verfahrens oft zu Lösemittelwechseln. Die Lösemittelgemische müssen dabei wieder sehr kostspielig aufgearbeitet werden, was zu einer Umweltbelastung führt.



- 10 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein effizienteres und sichereres Verfahren zur Synthese der Verbindungen der Formel (I) zu finden.
- 15 Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von 1-Pyridinyl-1,1-diethoxy-2-aminoethan-Derivaten der Formel (I), wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl bedeuten, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist, oder wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit den Sauerstoffatomen ein zirkuläres Ketal bilden, in dem R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen für eine (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyldien-Gruppe stehen, und wobei der Pyridin-Rest in 2-, 3- oder 4-Position, vorzugsweise in 3-Position, substituiert ist, dadurch gekennzeichnet, dass im Verfahrensschritt (a) Acetylpyridin der Formel (V) mit einer wässrigen Lösung einer Hydroxylammoniumverbindung, beispielsweise Hydroxylammoniumchlorid oder Hydroxylammoniumsulfat, oder einer wässrigen Lösung von Hydroxylamin bei gleichzeitiger oder späterer Zugabe einer anorganischen, Mn<sup>+</sup>-enthaltenden Base in 25 das Acetylpyridinoxim-Metallsalz der Formel (IX) überführt wird, wobei n gleich 1 oder 2 und Mn<sup>+</sup> für ein Alkali mit n=1 oder Erdalkalimetallion mit n=2 steht, vorzugsweise für Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> oder Ca<sup>2+</sup>.



Vorzugsweise bedeuten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> einen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Rest. Besonders bevorzugt

5 sind R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich und bedeuten einen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Rest. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl  
bedeutet beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl oder n-

Hexyl.

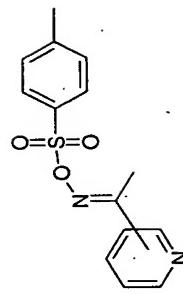
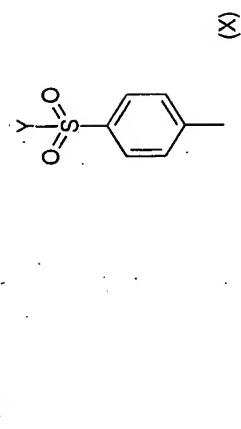
Das zyklische Ketal enthältend eine (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyliden-Gruppe bedeutet beispielsweise einen [1,3]Dioxolan- oder einen [1,3]Dioxan-Rest.

Die Herstellung kann diskontinuierlich oder kontinuierlich durch Ein- oder Mehrkomponentendosierung erfolgen. Die Verbindung der Formel (IX) kann isoliert oder als Lösung oder Suspension weiterverarbeitet werden.

1

Mn<sup>+</sup> bedeutet vorzugsweise Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> oder Ca<sup>2+</sup>. Anorganische Mn+-enthaltende Basen sind beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkali- oder Erdalkalikarbonate oder Alkali- oder Erdalkalihydrogencarbonate oder Gemische davon, vorzugsweise Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat.

Vorzugsweise verwendet man auf 100 Mol Acetylpyridin 98-120 Mol Hydroxylamin oder Hydroxylammoniumverbindung, besonders bevorzugt 99-101 Mol; ferner 200-300 einer M<sup>+</sup>-enthaltenden anorganischen Base, besonders bevorzugt 200-220 Mol, oder 100-150 Mol einer M<sup>2+</sup>-enthaltenden anorganischen Base, besonders bevorzugt 100-110 Mol.



wobei die Umsetzung in einem Zweiphasengemisch Wassergeeignetes waaserunlösliches Lösemittel abläuft, und die Reaktion optional unter Verwendung von einem oder mehreren Phasentransferkatalysatoren abläuft, beispielsweise quartärer Ammonium- oder Phosphoniumsalzen, vorzugsweise ein quartärer Ammoniumsalz der Formel (XII) oder ein Phosphoniumsalz der Formel (XIII),

$$\begin{array}{c}
 R^7 \\
 | \\
 R^10 - P^+ - R^8 - X^- \\
 | \\
 R^9
 \end{array}
 \quad (XIII)$$

20 wobei  $R^3$  bis  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- a) (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt,  
 b) Benzyl oder  
 c) Phenyl stehen, und  
 X - für ein Anion steht, z. B. Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Hydroxid,
- 5 Monohydrat, Pentahydrat, Hydrogensulfat, Tetrafluoroborat, Acetat, Trifluormethansulphonat, Nitrat, Hexafluorantimonat.

Die Umsetzung im Zweiphasengemisch wird vorzugsweise unter Verwendung von einem oder mehreren Phasentransferkatalysatoren durchgeführt, verläuft aber auch ohne Phasentransferkatalysator.

Verfahrensschritt (b) kann diskontinuierlich oder kontinuierlich erfolgen, vorzugsweise kontinuierlich, wobei die Konzentration der sicherheitstechnisch kritischen Verbindung der Formel (XI) gering gehalten wird. Die erhaltene Mischung aus lösemittelhaltiger und wässriger Phase wird anschließend nach den üblichen Methoden der Phasenscheidung getrennt. In der wässrigen Phase befinden sich die gelösten eingesetzten Metallsalze. Die wässrige Phase wird einer biologischen Reinigung zugeführt. Optional kann die wässrige Phase anschließend mit einem geeigneten wasserunlöslichen Lösemittel einmal oder mehrfach gewaschen, die Lösemittelphasen vereinigt und zusammen weiterverarbeitet werden. Die lösemittelhaltige Phase enthält die Verbindung der Formel (XI).

Vorzugsweise verwendet man im Verfahrensschritt (b) auf 100 Mol 3-Acetylpyridinoximsalz der Formel (IX) 0,1-50 Mol, vorzugsweise 0,2-10 Mol des Phasentransferkatalysators.

Beispiele für quartäre Ammoniumsalze der Formel (XII) sind Tetramethylammoniumbromid, Tetramethylammoniumchlorid, Methyltri-iso-propylammoniumchlorid, Methyltri-n-butylammoniumchlorid (Aliquat® 175), Methyltri-n-butylammoniumbromid, Methyltetra-n-butylammoniumchlorid, Methyltri-n-octylammoniumchlorid (Aliquat® 336), Methyltricaprylammoniumhydroxid, Methyltricaprylammoniumchlorid, Tetraphenylphosphoniumbromid, Methyltri-n-octylphosphoniumchlorid, Methyltriphenoxyphosphoniumbromid. Beispiele für Phosphoniumsalze der Formel (XIII) sind Tetra-n-butylphosphoniumchlorid, Tetraphenylphosphoniumbromid, Methyltri-n-

- Dimethylbenzyl (C<sub>8</sub> – C<sub>18</sub>)-alkylchlorid, Tetra-n-propylammoniumchlorid, Triethyl-n-octylammoniumchlorid, Triethyl-n-octylammoniumbromid, Triethyl-n-hexadecylammoniumbromid, Phenyltriethylammoniumchlorid, Ethyltri-n-octylammoniumbromid, Tetra-n-butylammoniumchlorid, Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat, Tetramethylammoniumiodid, Tetraethylammoniumhydroxide-pentahydrat, Tetraethylammonium-hydroxide, Methyltriethylammoniumbromid, Tetraethylammoniumchlorid-monohydrat, Tetraethylammoniumbromid, Tetraethylammoniumiodid, Tetraethylammonium-tetrafluoroborate, (n-Hexyl)trimethylammoniumbromid, Phenyltrimethylammoniumiodid, Benzyltrimethylammoniumiodid, Benzyltrimethylammoniumbromid, (n-Octyl)trimethylammoniumbromid, (n-Nonyl)trimethylammoniumbromid, Tetra-n-propylammoniumbromid, Phenyltriethylammoniumiodid, (n-Decyl)trimethylammoniumbromid, Benzyltriethylammoniumbromid, Benzyltriethylammonium-hydroxide, (n-Dodecyl)trimethylammoniumbromid, Benzyltri-n-propylammoniumchlorid, (n-Dodecyl)trimethylammoniumbromid, Benzyltri-n-butylammoniumacetat, Tetra-n-butylammoniumbromid, Tetra-n-butylammoniumhydroxid, Tetra-n-butylammoniumchlorid, (n-Tetradecyl)trimethylammoniumbromid, (n-Hexadecyl)trimethylammoniumbromid, Tetra-n-pentylammoniumiodid, Benzyltri-n-butylammoniumchlorid, Tetra-n-butylammoniumbromid, (n-Hexadecyl)pyridinium bromid, Tetra-n-hexylammonium hydrogen sulfate, Tetra-n-octylammoniumbromid, Tetra-n-dodecylammoniumiodid oder Tetra-n-dodecylammonium-nitrat.
- 10 30 Beispiele für Phosphoniumsalze der Formel (XIII) sind Tetra-n-butylphosphoniumchlorid, Tetraphenylphosphoniumbromid, Methyltri-n-octylphosphoniumchlorid, Methyltriphenoxyphosphoniumbromid, Ethyltri-n-

- octylammoniumbromid, Tetra-n-butylphosphonium bromid,  
Tetraphenylphosphonium chlorid, Tetraphenylphosphoniumiodid,  
Tetraphenylphosphonium-hexafluoroantimonat, Tetraphenylphosphonium-  
tetrafluoroborat, (n-Hexadecyl)tri-n-butylphosphonium bromid oder Triphenylmethyl-  
triphenylphosphoniumchlorid.
- 5 Geeignete Lösemittel, die mit Wasser nicht mischbar oder in Wasser schwer- oder unlöslich sind, sind beispielsweise aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder mit einer oder mehreren (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylgruppen, beispielsweise Methyl, oder einem oder mehreren Substituenten aus der Gruppe Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind, vorzugsweise Toluol, Xylool (als reine Isomere oder Gemische der Isomere), Ethylbenzol, Heptan, oder Dichlormethan. Es eignen sich auch Gemische der genannten geeigneten Lösemittel.

- 10 Vorzugsweise setzt man auf 1 Mol p-Toluolsulfonsäure-Derivat (VII) 0,6 bis 1,1 kg geeignetes Lösemittel ein. Es werden bei der Umsetzung von 100 Mol Acetylpyridinoximsalz der Formel (IX) bevorzugt 99-150 Mol, vorzugsweise 100-110 Mol p-Toluolsulfonsäure-Derivat (X) eingesetzt.
- 15 Unter dem Begriff Zweiphasengemisch wird die Mischung von zwei flüssigen Phasen – Wasserphase, die das Acetylpyridinoximsalz (IX) enthält und der Lösemittelphase, die das p-Toluolsulfonsäure-Derivat (X) enthält – verstanden. Sofern ein Phasentransferkatalysator eingesetzt wird, kann er sich entweder in der Wasserphase oder in der Lösemittelphase befinden oder zwischen den Phasen verteilt vorliegen. Das Zweiphasengemisch wird nach üblichen Methoden einer diskontinuierlichen oder kontinuierlichen Prozessführung geführt und/oder gemischt, damit eine gute Verteilung der Phasen gewährleistet ist.

- 20 Die Temperatur für die Umsetzung im Verfahrensschritt (b) beträgt vorzugsweise bei diskontinuierlicher Fahnweise 0-50°C, besonders bevorzugt 5-30°C, bei einer kontinuierlichen Fahnweise 0-60°C, besonders bevorzugt 5-40°C.
- 25 Die Temperatur für die Umsetzung im Verfahrensschritt (b) beträgt vorzugsweise bei der gewünschten Alkoxygruppen. So verwendet man z. B. für die Herstellung von 1-(Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan ein Gemisch aus einem Alkali- oder Erdalkalimethanolat in Methanol oder einem Alkalihydroxid in Methanol. Für die Herstellung der Verbindung 1-(Pyridiny)-1-((1,3)dioxolan)-2-aminoethan, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit den Sauerstoffatomen ein cyclisches Ketal bilden, wird beispielsweise ein Alkalihydroxid in Glykol verwendet.
- 30 Vorzugsweise verwendet man auf 1 Mol des Acetylpyridinoximsalz der Formel (XI) 0,3-3 kg, vorzugsweise 0,5-1,5 kg des entsprechenden Alkohols. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 0-90°C, besonders bevorzugt bei 10-60 °C.

- Im Verfahrensschritt (c) wird die Lösemittelphase mit dem Acetylpyridinoximsalz der Formel (XI) nach Trocknung oder ohne vorherige Trocknung zu einem Gemisch aus Alkalialkoholat, Alkalihydroxid, Erdalkalialkoholat oder Erdalkalihydroxid und einem Alkohol zudosiert, wobei „alkoholat“ R<sup>1</sup>O<sup>-</sup> und/oder R<sup>2</sup>O<sup>-</sup> bedeutet und wobei
- 5 Alkohol R<sup>1</sup>OH und/oder R<sup>2</sup>OH bedeutet, und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie in der Verbindung der Formel (I) definiert sind, und zum 1-(Pyridiny)-1,1-dialkoxy-2-aminoethan-Derivat der Formel (I) umgesetzt.
- 10 Vorzugsweise verwendet man im Verfahrensschritt (c) auf 100 Mol des Acetylpyridinoxims der Formel (XI) 99-500 Mol eines Alkalialkoholats, besonders bevorzugt 100-200 Mol; oder 99-500 Mol eines Alkalihydroxids, besonders bevorzugt 100-300 Mol; oder 50-250 Mol eines Erdalkalialkoholats, besonders bevorzugt 50-100 Mol oder 50-250 Mol eines Erdalkalihydroxids, besonders bevorzugt 50-150 Mol.
- 15 Vorzugsweise werden im Verfahrensschritt (c) Alkalihydroxide oder -alkoholate verwendet, besonders Lithiumhydroxid, Lithiummethanolat, Lithiummethanolat, Natriumhydroxid, Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliumhydroxid, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat, Cäsiumhydroxid, Cäsiummethanolat oder Cäsiummethanolat.
- 20 Die Auswahl des Alkoholats und/oder des Alkohols richtet sich nach der Einführung der gewünschten Alkoxygruppen. So verwendet man z. B. für die Herstellung von 1-(Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan ein Gemisch aus einem Alkali- oder Erdalkalimethanolat in Methanol oder einem Alkalihydroxid in Methanol. Für die Herstellung der Verbindung 1-(Pyridiny)-1-((1,3)dioxolan)-2-aminoethan, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit den Sauerstoffatomen ein cyclisches Ketal bilden, wird beispielsweise ein Alkalihydroxid in Glykol verwendet.
- 25 Vorzugsweise verwendet man auf 1 Mol des Acetylpyridinoximsalz der Formel (XI) 0,3-3 kg, vorzugsweise 0,5-1,5 kg des entsprechenden Alkohols. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 0-90°C, besonders bevorzugt bei 10-60 °C.

Im Anschluß an die Reaktion wird zunächst ein Teil des Lösemittels abdestilliert, so dass das Nebenprodukt p-Toluolsulfonsäure-Salz bei Raumtemperatur ausgefällt.

Die Destillation erfolgt nach üblichen Methoden. Das abdestillierte

5 Lösemittelgemisch (Destillat) kann wieder direkt für den Verfahrensschritt (c) eingesetzt werden.

Die Abtrennung des p-Toluolsulfonsäure-Alkali- oder Erdalkalisalzes erfolgt nach üblichen Filtrationsmethoden. Die Entfernung der restlichen Lösemittelanteile erfolgt durch Destillation unter Normaldruck oder bevorzugt unter verminderter Druck nach üblichen Methoden.

Das Aminoketal-Derivat der Formel (I) wird anschließend optional entweder durch Vakuumdestillation bzw. -rektifikation oder durch Kristallisation aus dem bei der vorherigen Destillation gewonnenen Destillationsrückstandes in hochreiner Form isoliert. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel (I), in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> jeweils gleich Methyl sind, durch Destillation gereinigt werden.

Die Ausbeute bei der Vakuumdestillation bzw. -rektifikation kann gegebenenfalls dadurch verbessert werden, dass man dem Destillationsrückstand ein Flüssmittel

20 zusetzt. Unter dem Begriff Flüssmittel versteht man eine Flüssigkeit oder einen wachsartigen Feststoff, der beim Erwärmen seine Viskosität erniedrigt und dadurch die Fließeigenschaften des zu destillierenden Rückstandes verbessert, gleichzeitig jedoch einen erheblich höheren Siedepunkt als das zu destillierende Produkt besitzt.

Als Flüssmittel werden beispielsweise Polyethylenglykale mit einem Molekulargewicht größer 400 (wie z. B. Polyethylenglykol 600 oder Polyethylenglykol 1000), Paraffine (C<sub>n</sub>H<sub>2n+2</sub> mit n > 15), höhere Werte Alkohole (Alkohole mit mehr als einer OH-Gruppe, beispielsweise Glycerin) oder Ester wie beispielsweise Sebacinsäure-bis-2-ethylester verwendet.

Die Kristallisation kann nach üblichen Methoden mit oder ohne Verwendung organischer Lösemittel erfolgen. Dabei können Schmelz- oder Lösemittel-

30 kristallisierungsverfahren zum Einsatz kommen.

- Die Vorteile des erfundungsgemäßen Verfahrens sind erstens die direkte Isolierung der Verbindungen der Formel (I) als freie Base in hoher Reinheit und sehr guter Ausbeute; zweitens dass durch die gewählten Reaktionsbedingungen die Oxinierungs- und die Tosylierungsreaktion in kontinuierlicher Fahrweise
- 5 durchgeführt werden können, wodurch immer nur kleine Mengen der sicherheitstechnisch relevanten Zwischenverbindung der Formel (XI) erzeugt werden, ohne die aus sicherheitstechnischer Sicht kritischen Acetylpyridintosyloxime als Feststoff zu isolieren, da sie nach kurzer Verweilezeit in einer kontinuierlich arbeitenden Apparatur direkt zum sicherheitstechnisch unkritischen Aminoketal der Formel (I) umgesetzt wird;
- 10 die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) in hoher Reinheit (größer 97%) und Ausbeute (größer 75% bezogen auf das eingesetzte Acetylpyridin) in Form der freien Base in einer für den industriellen Maßstab geeigneten Weise; und viertens der Einsatz von Lösemittel, die sich in reiner Form oder in Form von Gemischen direkt wieder in den Prozess einsetzen lassen, so daß die Umweltauswirkungen möglichst gering gehalten wird.

#### Beispiel 1:

Herstellung von 1-(3-Pyridinyl)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan, Methode 1

- 20 1(a) In einem Reaktor werden in einer 3 Komponentendosierung 174 g 40 %ige Hydroxylammoniumchloridlösung, 121 g 3-Acetylpyridin und 245 g 33 %ige Natronlauge in einem Temperaturbereich von 15 – 25 °C umgesetzt. Die dabei entstehende Na-Salzlösung des 3-Acetylpyridinoxins wird mit 2 g 25 Methyltributylammoniumchlorid zugesezt.
- 1(b) Anschließend wird diese Lösung in einem kontinuierlichen Prozess (Kreislaufahrnweise über statische Mischer mit partieller Entnahme) mit einer Lösung aus 193 g p-Toluolsulfonsäurechlorid und 655 g Toluol, bis zu einer InnenTemperatur von 35 – 38 °C umgesetzt. Das erhaltene Zweiphasengemisch wird dann über eine Trennstrecke geleitet und dabei die lösungsmittelhaltige Phase von der wässrigen Phase getrennt.

- 30

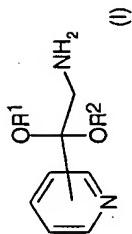
- 1(c) Die lösemittelhaltige Phase wird direkt in eine vorgelegte Lösung aus 940 g Methanol (bzw. Methanol/Toluol Gemisch aus der 1. Lösemitteldestillation, siehe unten) und 216 g 30 %ige Natriummethylalösung einlaufen lassen. Dabei wird die Temperatur in einem Bereich von 20 – 40 °C gehalten. Die Reaktionslösung wird noch 5 - 10 Stunden nachreagieren lassen. Aus dem Reaktionsgemisch wird das Methanol als azeotropes Gemisch gemeinsam mit Toluol (1. Lösemitteldestillation) bei 70-90 °C und Normaldruck abdestilliert. Das azeotrope Lösemittelgemisch kann bei der zuvor beschriebenen Umsetzung wieder eingesetzt (siehe oben) werden.
- Nach der Destillation wird der Destillationsrückstand auf 25 °C abgekühlt und anschließend das p-Toluolsulfonsäure-Na-Salz abfiltriert und mit 85 g Toluol nachgewaschen.. Das Filtrat wird anschließend unter vermindertem Druck (ca. 100 - 200 mbar) bis zu einer Innentemperatur von ca. 120 - 130 °C eindestilliert.
- Anschließend werden zum Destillationsrückstand 10 - 20 g Polyethylenglykol 600 zugesetzt und bei 1 – 10 mbar bei einer Verdampferinnentemperatur von 100 – 160 °C das 1-(3-Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan über eine kurze Kolonne als wasserklare Flüssigkeit abdestilliert. Man erhält 157,3 g 1-(3-Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan mit einem Reingehalt von 98 – 99 % (bestimmt gegenüber einem Referenzstandard mittels Titration, HPLC-MS und NMR). Das entspricht einer Ausbeute von 85 % der Theorie bezogen auf das eingesetzte 3-Acetylpyridin.
- 2(a) In einem Reaktor werden in einer 3 Komponentendosierung 174 g 40 %ige Hydroxylammoniumchloridlösung, 121 g 3-Acetylpyridin und 245 g 33 %ige Natronlauge in einem Temperaturbereich von 15-25°C umgesetzt. Die dabei entstehende Na-Salzlösung des 3-Acetylpyridinoxins wird mit 2 g Methyltrityl ammoniumchlorid zugesetzt.
- 2(b) Anschließend wird diese Lösung in einem kontinuierlichen Prozess (Kreislauf- fahrweise über statische Mischer mit partieller Entnahme) mit einer Lösung aus 193 g p-Toluolsulfonsäurechlorid und 655 g Toluol, bis zu einer InnenTemperatur von 35-38°C umgesetzt. Das erhaltene Zweiphasengemisch wird dann über eine

Trennstrecke geleitet und dabei die lösemittelhaltige Phase von der wässrigen Phase getrennt.

- 5 2(c) Die lösemittelhaltige Phase wird direkt in eine vorgelegte Lösung aus 940 g Methanol (bzw. Methanol/Toluol Gemisch aus der 1. Lösemitteldestillation, siehe unten) und 48 g Natriumhydroxid einlaufen lassen. Dabei wird die Temperatur in einem Bereich von 20-40°C gehalten. Die Reaktionslösung wird noch 5-10 Stunden nachreagieren lassen. Aus dem Reaktionsgemisch wird das Methanol als azeotropes Gemisch gemeinsam mit Toluol (1. Lösemitteldestillation) abdestilliert.
- 10 10 Das azeotrope Lösemittelgemisch kann bei der zuvor beschriebenen Umsetzung wieder eingesetzt (siehe oben) werden. Nach der Destillation wird der Destillationsrückstand auf 25 °C abgekühlt und anschließend das p-Toluolsulfonsäure-Na-Salz abfiltriert und mit 85 g Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wird anschließend unter verminderem Druck (ca. 100 - 200 mbar) bis zu einer InnenTemperatur von ca. 120 - 130 °C eindestilliert. Anschließend werden zum Destillationsrückstand 10 - 20 g Polyethylenglykal 600 zugesetzt und bei 1-10 mbar bei einer Verdampferinnentemperatur von 100-160 °C das 1-(3-Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan über eine kurze Kolonne als wasserklare Flüssigkeit abdestilliert. Man erhält 148 g 1-(3-Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan mit einem Reingehalt von 98-99 % (bestimmt gegenüber einem Referenzstandard mittels Titration, HPLC-MS und NMR); Das entspricht einer Ausbeute von 80 % der Theorie bezogen auf das eingesetzte 3-Acetylpyridin.
- 20 Beispiel 2:  
Herstellung von 1-(3-Pyridiny)-1,1-dimethoxy-2-aminoethan, Methode 2
- 25 25 Hydroxylammoniumchloridlösung, 121 g 3-Acetylpyridin und 245 g 33 %ige Natronlauge in einem Temperaturbereich von 15-25°C umgesetzt. Die dabei entstehende Na-Salzlösung des 3-Acetylpyridinoxins wird mit 2 g Methyltrityl ammoniumchlorid zugesetzt.
- 30 30 30 Anschließend wird diese Lösung in einem kontinuierlichen Prozess (Kreislauf- fahrweise über statische Mischer mit partieller Entnahme) mit einer Lösung aus 193 g p-Toluolsulfonsäurechlorid und 655 g Toluol, bis zu einer InnenTemperatur von 35-38°C umgesetzt. Das erhaltene Zweiphasengemisch wird dann über eine

im Verfahrensschritt (b) das Acetylpyridin-Metallsalz der Formel (IX) mit einer Lösung eines eine Abgangsgruppe Y enthaltenden p-Toluolsulfonsäure-Derivates (X),

## 5 1. Verfahren zur Herstellung von 1-(Pyridinyl)-1,1-dialkoxy-1-aminoethan-Derivaten der Formel (I)

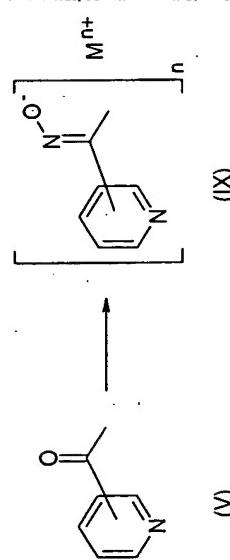


၁၇

10 wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, wobei die Alkygruppe geradkettig oder verzweigt ist, oder wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit den Sauerstoffatomen ein zyklisches Ketal bilden, in dem R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen für eine (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyliden-Gruppe stehen, und wobei der Pyridin-Rest in 2-, 3- oder 4-Position, vorzugsweise in 3-Position, substituiert ist,

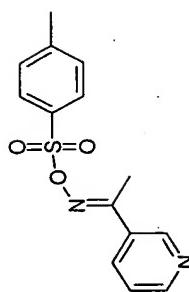
dadurch gekennzeichnet daß

im Verfahrensschritt (a) Acetylpyridin der Formel (V) mit einer wässrigen Lösung einer Hydroxyammoniumverbindung oder einer wässrigen Lösung von Hydroxylamin bei Zugabe einer anorganischen,  $Mn^{+4}$ -enthaltenden Base in das Acetylpyridinoxim-Metallsatz der Formel (IX) überführt wird, wobei n gleich 1 oder und  $Mn^{+4}$  für ein Alkali- oder Erdalkalimetallion steht,



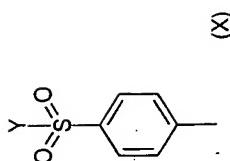
118 (V)

wobei die Umsetzung in einem Zweiphasengemisch von Wasser und geeignetem Lösermittel optional unter Verwendung eines oder mehrerer Phasentransferkatalysatoren abläuft,



三

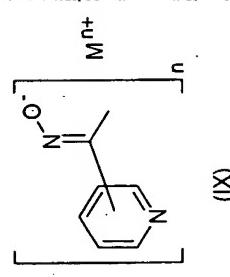
wobei Y gleich F, Cl oder Br ist, in einem geeigneten Lösemittel, das mit Wasser nicht mischbar oder in Wasser schwer- oder unlöslich ist, zum Acetylpyridintosyloxim der Formel (XI) umgesetzt wird,



8

10

und im Verfahrensschritt (c) Acetylpyridintosyloxim der Formel (XI) zu einem Gemisch aus einem Alkalialkoholat, einem Alkalihydroxid, einem Erdalkalialkoholat oder einem Erdalkalihydroxid mit einem Alkohol zu einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt, wobei „alkoholat“  $\text{R}^1\text{O}^-$  und/oder  $\text{R}^2\text{O}^-$  bedeutet, und wobei Alkohol  $\text{R}^1\text{OH}$  und/oder  $\text{R}^2\text{OH}$  bedeutet, und  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  wie für die Verbindung der Formel (I) definiert sind,

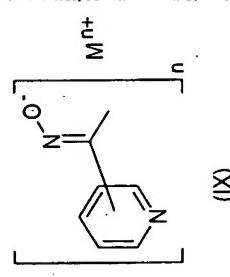


四

wobei die Umsetzung in einem Zweiphasengemisch von Wasser und geeignetem Lösemittel optional unter Verwendung eines oder mehrerer Phasentransferringen stattfindet.

15 katalysatoren abläuft,

und im Verfahrensschritt (c) Acetylpyridintosyloxim der Formel (XI) zu einem Gemisch aus einem Alkalialkoholat, einem Alkalihydroxid, einem Erdalkalialkoholat oder einem Erdalkalihydroxid mit einem Alkohol zu einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt, wobei „alkoholat“  $\text{R}^1\text{O}^-$  und/oder  $\text{R}^2\text{O}^-$  bedeutet, und wobei Alkohol  $\text{R}^1\text{OH}$  und/oder  $\text{R}^2\text{OH}$  bedeutet, und  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  wie für die Verbindung der Formel (I) definiert sind,



四

16

und das Verfahren unabhängig für jeden Verfahrensschritt (a) bis (c) kontinuierlich oder diskontinuierlich geführt wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin der Pyridin-Rest in 3-Position substituiert ist.
5. 3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Verfahrensschritt (a) Hydroxylamin, Hydroxylammoniumchlorid oder Hydroxylammoniumsulfat verwendet wird.
10. 5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei in Verfahrensschritt (a) Mn<sup>+</sup> Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> oder Ca<sup>2+</sup> bedeutet.

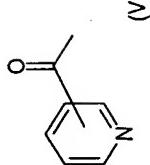
15. 6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei in Verfahrensschritt (a) die anorganische, Mn<sup>+</sup>-enthaltende Base Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Calciumhydroxid ist.
20. 7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei in Verfahrensschritt (b) die Abgangsgruppe Y gleich Cl ist.

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei in Verfahrensschritt (b) der Phasentransferkatalysator ein quartäres Ammoniumsalz der Formel (XII) oder ein Phosphoniumsalz der Formel (XIII) ist,
25. 
$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{R}^6-\text{N}^+-\text{R}^4-\text{X}^- \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$$
 (XII)



worin R<sup>3</sup> bis R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für a) (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt,

- b) Benzyl oder  
c) Phenyl stehen, und  
5. X<sup>-</sup> für ein Anion steht, beispielsweise Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Hydroxid, Monohydrat, Pentahydrat, Hydrogensulfat, Tetrafluoroborat, Acetat, Trifluormethansulfonat, Nitrat, Hexafluorantimonat, vorzugsweise Methyltritybutylammoniumchlorid ist.
10. 9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei im Verfahrensschritt (c) Lithiumhydroxid, Lithiummethanolat, Lithiumethanol, Natriumhydroxid, Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliumhydroxid, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat, Cäsiumhydroxid, Cäsiummethanolat oder Cäsiummethanat verwendet werden.
15. 10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei im Verfahrensschritt (c) das Acetylpyridintosyloxim der Formel (XI) ohne vorherige Trocknung eingesetzt wird.
20. 11. Verfahren zur Herstellung eines Acetylpyridoxim-Metallsalz der Formel (IX)
- $$\left[ \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(=\text{N}-\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4 \right]_n \text{M}^{n+}$$
 (IX)
25. wobei n gleich 1 oder 2 und Mn<sup>+</sup> für ein Alkali- oder Erdalkalimetallion steht, und wobei der Pyridin-Rest in 2-, 3- oder 4-Position, substituiert ist dadurch gekennzeichnet, daß  
Acetylpyridin der Formel (V)



mit einer wässrigen Lösung von Hydroxylamin oder einer Hydroxylammoniumverbindung bei Zugabe einer anorganischen,  $Mn^+$ -enthaltenden Base in das

5 Acetylpyridinoxim-Metallsalz der Formel (IX) überführt wird,

wobei das Verfahren kontinuierlich oder diskontinuierlich geführt wird.

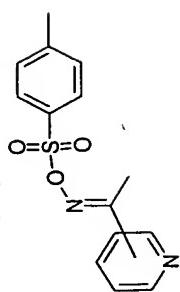
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, worin der Pyridin-Rest in 3-Position substituiert ist.

13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, worin  $Mn^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  oder  $Ca^{2+}$  bedeutet.

15 14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, worin die anorganische,  $Mn^+$ -enthaltende Base Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Calciumhydroxid ist.

20 15. Verfahren gemäß Anspruch 11 bis 14, wobei das Verfahren kontinuierlich geführt wird.

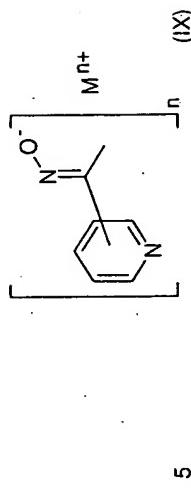
16. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XI),



25 wobei der Pyridin-Rest in 2-, 3- oder 4-Position, substituiert ist

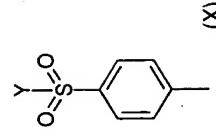
dadurch gekennzeichnet, dass

das Acetylpyridin-Metallsalzes der Formel (IX)



worin  $n$  gleich 1 oder 2 und  $Mn^+$  für ein Alkali- oder Erdalkalimetallion steht,

10 mit einer Lösung eines einer Abgangsgruppe Y enthaltenden p-Toluolsulfinsäure-Derivates (VII),

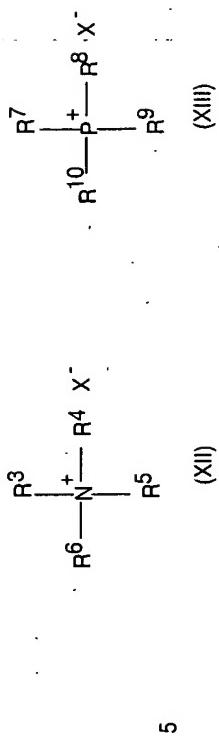


15 wobei Y gleich F, Cl oder Br ist, in einem geeigneten Lösemittel, das in Wasser unlöslich oder schwerlöslich ist, zum Acetylpyridintosyloxim der Formel (XI) umgesetzt wird,

20 16. Verfahren zur Umsetzung in einem Zweiphasengemisch aus Wasser und geeignetem wasserunlöslichem Lösemittel abläuft, und die Reaktion optional unter Verwendung eines oder mehrerer Phasentransferkatalysatoren abläuft,

und wobei das Verfahren kontinuierlich oder diskontinuierlich geführt wird.

17. Verfahren gemäß Anspruch 16, wobei das Verfahren unter Verwendung eines Phasentransferkatalysators ein quartäres Ammoniumsalz der Formel (XII) oder ein Phosphoniumsalz der Formel (XIII) ist,



worin R<sup>3</sup> bis R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- a) (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt,
  - b) Benzyl oder
  - c) Phenyl stehen, und
- 10

X<sup>-</sup> für ein Anion steht, beispielsweise Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Hydroxid, Monohydrat, Pentahydrat, Hydrogensulfat, Tetrafluorborat, Acetat, Trifluormethansulfonat, Nitrat, Hexafluorantimonat, Trifluorimethylsulphonat, Nitrit, Hexafluorantimonat, vorzugsweise Methyltributylammoniumchlorid ist.

15

18. Verfahren gemäß Anspruch 16 oder 17, wobei der Pyridin-Rest in 3-Position substituiert ist.

20 19. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei das Verfahren kontinuierlich geführt wird.

Verfahren zur Herstellung von Pyridin-substituierten Aminoketal-Derivaten

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein effizientes Verfahren zur Herstellung von Derivaten des 1-(Pyridinyl)-1,1-dialkoxy-2-aminoethans der Formel (I), mit dem Verbindungen der Formel (I) in hoher Reinheit und Ausbeute und in Form der freien Base hergestellt werden, ohne das aus sicherheitstechnischer Sicht kritische Produkt Acetylpyridinoxim der Formel (XI) als Feststoff zu isolieren.
- 10

